

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平7-70007

(43) 公開日 平成7年(1995)3月14日

(51) Int.Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 C 215/76		7457-4H		
B 0 1 J 23/42				
23/44				
23/755				

B 0 1 J 23/ 74 3 2 1
審査請求 未請求 請求項の数21 O L (全 10 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平6-96566
(22) 出願日 平成6年(1994)5月10日
(31) 優先権主張番号 P 4 3 1 5 6 2 5 : 8
(32) 優先日 1993年5月11日
(33) 優先権主張国 ドイツ (D E)

(71) 出願人 590000145
ヘキスト・アクチェンゲゼルシャフト
ドイツ連邦共和国、65926 フランクフル
ト・アム・マイン (番地なし)
(72) 発明者 ラルフ・プフィルマン
ドイツ連邦共和国、64347 グリースハイ
ム、カールストラーセ、1 ツエー
(72) 発明者 テオドール・バーベンフース
ドイツ連邦共和国、60433 フランクフル
ト、ハインリッヒー プライヒエルー ス
トラーセ、40
(74) 代理人 弁理士 江崎 光史 (外2名)

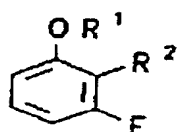
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 3-フルオルフェノールの新規誘導体、それらの製造方法及びこれらの化合物の用途

(57) 【要約】

【構成】 式 I

【化1】



(4)

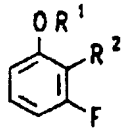
[式中、R¹は水素、(C₁-C₈)-アルキルまたはCH₂-フェニル (ここでアルキル残基またはフェニル基は、1~3 個の(C₁-C₄)-アルコキシ基、フッ素、塩素または臭素原子、ニトロ基、シアノ基、トリフルオルメチル基または(C₁-C₄)-アルコキシカルボニル基によって置換されていてもよい) であり、そしてR²は-CN、-CONH₂、-NH₂、-NCOまたは-NHCOOR³ (R³は水素を除いたR¹の意味を有する) である]で表される化合物、その製造方法、及びその化合物を液晶化合物、植物保護剤及び医薬を製造するために使用する方法。

【効果】 上記の化合物を高純度かつ高収率で得ることができる。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 式 I

【化1】



(I)

[式中、R¹は水素、(C₁-C₈)-アルキルまたはCH₂-フェニル（ここでアルキル残基またはフェニル基は、1～3個の(C₁-C₄)-アルコキシ基、フッ素、塩素または臭素原子、ニトロ基、シアノ基、トリフルオルメチル基または(C₁-C₄)-アルコシカルボニル基によって置換されていてもよい）であり、そしてR²は-CN、-CONH₂、-NH₂、-NCOまたは-NHCOOR³（R³は水素を除いたR¹の意味を有する）である]で表される化合物。

【請求項2】 式 I中、R¹が水素、(C₁-C₈)-アルキルまたはCH₂-フェニルであり、R²が-CN、-CONH₂、-NH₂、-NCOまたは-NHCOOR³であり、そしてR³が(C₁-C₈)-アルキルまたはCH₂-フェニルである式 Iで表される、請求項1の化合物。

【請求項3】 式 I中、R¹が水素であり、そしてR²が請求項1に記載の意味、好ましくは-CONH₂または-NH₂である式 Iで表される、請求項1または2の化合物。

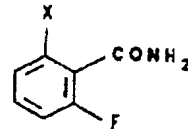
【請求項4】 式 I中、R¹がCH₂-フェニルであり、そしてR²が請求項1に記載の意味、好ましくは-CN、-CONH₂、-NH₂または-NHCOOR³である式 Iで表される、請求項1または2の化合物。

【請求項5】 式 I中、R¹が(C₁-C₈)-アルキルであり、そしてR²が請求項1に記載の意味、好ましくは-CN または-CONH₂である式 Iで表される、請求項1または2の化合物。

【請求項6】 2-アミノ-3-フルオルフェノール、2-ヒドロキシ-6-フルオルベンズアミド、2-ベンジルオキシ-6-フルオルベンズアミド、2-ベンジルオキシ-6-フルオルアニリン、2-ベンジルオキシ-6-フルオル-N-ベンジルオキシカルボニルアニリン、2-ベンジルオキシ-6-フルオルベンゾニトリル、2-エトキシ-6-フルオルベンゾニトリル及び2-エトキシ-6-フルオルベンズアミドから成る群から選択される、式(I)で表される請求項1記載の化合物。

【請求項7】 式 I中、R¹が請求項1に記載の意味を有し、そしてR²が-NH₂または-NHCOOR³である、請求項1に記載の式(I)で表される化合物を製造する方法であって、式(II)

【化2】



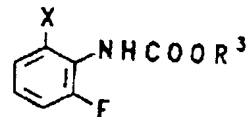
(II)

[式中、XはOR¹である]で表される化合物を、ホフマン分解の理論の下に、水性アルカリ媒体中で、アルコールの存在下そして-15℃～+80℃の温度で、塩素、臭素、次亜塩素酸ナトリウムまたは次亜臭素酸ナトリウムと反応させる、上記方法。

【請求項8】 HOR³（R³は請求項1に記載されるのと同じ意味を有する）で表されるアルコールの存在下で反応が遂行される、請求項7の方法。

【請求項9】 請求項8の方法から生じる式(I)

【化3】



(I')

で表される化合物を単離するか、またはそのカルバメート基及び/またはXがOR¹であるので基OR¹（R¹が水素でない時）を水素化分解または加水分解して開裂させる、請求項8の方法。

【請求項10】 式(II)で表される化合物を製造するための出発化合物として2,6-ジフルオルベンゾニトリルを使用し、そしてそれ自体公知の方法で、そのニトリル基をアミド基に転化し、そして式(II)中XがOR¹である化合物を製造するために、この転化-前、-中または-後に、対応するF原子をOR¹基で置換する、請求項7～9のいずれか1つの方法。

【請求項11】 HOR³（ここでR³は請求項1に記載されるのと同じ意味を有し、そして好ましくはベンジルを表す）で表されるアルコールの存在下で、2,6-ジフルオルベンゾニトリルを対応するベンズアミドに転化することによって、ニトリル基をアミド基に転化すると同時にそのフッ素原子をアルコキシ基で置換し、次いで場合によってはそのOR¹基（ここでR¹は水素ではない）を水素化分解して開裂させる、請求項10の方法。

【請求項12】 式(I)中、R²=CNである式(I)で表される化合物を製造するために、アルカリの存在下、水性アルカリ性媒体または双極性非プロトン性溶媒中で、2,6-ジフルオルベンゾニトリルをHOR³（R³は請求項1に記載されたのと同じ意味を有する）で表されるアルコールと反応させる、請求項10の方法。

【請求項13】 式(I)中、R²がNH₂である、請求項1に記載の式(I)で表される化合物を製造する方法であって、2,6-ジフルオルベンゾニトリルまたは2,6-ジフルオルベンズアミドのどちらかを、水性アルカリ性媒体中でアルコールと反応させて、式(II)中のXがOR¹である式(II)で表される化合物を生成させ、そして中間物質を単

離した後、もしくは好ましくは中間物質の単離を一切行わずにワン-ポット法で、ホフマン分解の理論の下に、アルコールの存在下、 $-15^{\circ}\text{C}\sim+80^{\circ}\text{C}$ の温度下に、塩素、臭素、次亜塩素酸ナトリウムまたは次亜臭素酸ナトリウムと反応させ、次いで場合によっては、生成したカルバメートを加水分解または水素化分解して開裂させる、上記方法。

【請求項14】 アルコールとして、 (C_1-C_8) -アルカノールまたはフェニルメタノール（ここで、アルキル残基またはフェニル残基は、1～3個の (C_1-C_4) -アルコキシ基、フッ素、塩素または臭素原子、ニトロ基、シアノ基、トリフルオルメチル基または (C_1-C_4) -アルコキシカルボニル基によって置換されていてもよい）、特に第一アルコールを使用する、請求項13の方法。

【請求項15】 アルコールがメタノール、エタノールまたはベンジルアルコールである、請求項13または14の方法。

【請求項16】 2-アルコキシ-6-フルオルベンズアミドを生成させる際の反応を、アルカリの存在下、水性アルカリ性媒体あるいは1種または2種以上の双極性非プロトン性溶媒中で行う、請求項13～15のいずれか1つの方法。

【請求項17】 式(II)中のXが OR^1 である式(II)で表される化合物を生成させる際の反応を、 $0^{\circ}\text{C}\sim 90^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $20^{\circ}\text{C}\sim 70^{\circ}\text{C}$ の温度で行う、請求項13～15のいずれか1つの方法。

【請求項18】 $30^{\circ}\text{C}\sim 150^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $40^{\circ}\text{C}\sim 100^{\circ}\text{C}$ の温度で反応を行う、請求項16の方法。

【請求項19】 ホフマン分解によって得られた化合物中に含まれる、カルバメート基、及び場合によっては OR^1 基をも、水素化分解及び/または加水分解して開裂させる、請求項13～18のいずれか1つの方法。

【請求項20】 遷移金属触媒、特に白金、ニッケルまたはパラジウム触媒の存在下で水素化分解して開裂させる、請求項19の方法。

【請求項21】 請求項1に記載の式(I)で表される化合物、特に式(I)中、 R^1 が水素、メチル、エチルまたは CH_2 -フェニルであり、そして R^2 が $-\text{CN}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{NH}_2$ または $-\text{NHCOOR}^3$ であり、ここで R^3 がメチル、エチルまたは CH_2 -フェニルである式(I)で表される化合物を、液晶化合物、植物保護剤または医薬を製造するために使用する方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、3-フルオルフェノールの新規誘導体、それらの製造方法及びこれらの化合物の用途に関する。

【0002】

【発明が解決しようとする課題】3-フルオルフェノールの誘導体は、植物保護剤、医薬及び工業製品、例えば液

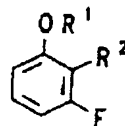
晶を製造する際の有用な中間物質である。この部類の物質が概して重要な物質であること並びにそれらが多数の用途を有することから、この種の物質から製造される新規化合物を応用できる範囲を補足するためばかりでなく、物性を多少変えることによってこれを充実に拡張するために、該物質から新規化合物を製造する目的は有意義であることが示される。

【0003】

【課題を解決するための手段】この目的は、式(1)

【0004】

【化4】



(II)

【0005】[式中、 R^1 は水素、 (C_1-C_8) -アルキルまたは CH_2 -フェニルであり、ここでアルキル残基またはフェニル残基は、1～3個の (C_1-C_4) -アルコキシ基、フッ素、塩素または臭素原子、ニトロ基、シアノ基、トリフルオルメチル基または (C_1-C_4) -アルコキシカルボニル基によって置換されていてもよく、そして R^2 は $-\text{CN}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NCO}$ または $-\text{NHCOOR}^3$ であり、ここで R^3 は水素を除いて、 R^1 と同じ意味を有する]で表される化合物によって達成される。

【0006】一般に、環状、直鎖状あるいは一枝分かれ鎖または多枝分かれ鎖状のアルキル残基が該アルキル残基として適当である。この残基の例は、メチル、エチル、*n*-プロピル、*i*-プロピル、*n*-ブチル、*i*-ブチル、*n*-ペンチル、*i*-ペンチル、*n*-ヘキシル、*i*-ヘキシル、*n*-ヘプチル、*i*-ヘプチル、*n*-オクチル、*i*-オクチル、2-クロルエチル、2-ブロモエチル、2-メトキシエチル、2-エトキシエチル、3-メトキシプロピル、3-エトキシプロピル、4-メトキシブチル、3-クロルプロピル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル及びメチルシクロヘキシル残基である。

【0007】一般的に、置換されていないフェニル残基の他に、1～3個の置換基で置換されているフェニル残基が該フェニル残基として適当である。ここで例として挙げられるものには、2-メチルフェニル、4-メチルフェニル、2-メトキシフェニル、4-メトキシフェニル、2-フルオルフェニル、3-フルオルフェニル、4-フルオルフェニル、4-トリフルオルメチルフェニル、2,5-ジクロルフェニル、2,4-ジクロルフェニル、3-ニトロフェニル、4-シアノフェニル、3,5-ジメトキシフェニル、2-ニトロフェニル及び2,4,5-トリクロルフェニルがある。

【0008】 R^1 は、特に水素、直鎖状または分岐状 (C_1-C_8) -アルキル基あるいは CH_2 -フェニル基である。特に重要な物質は、式 I ($\text{R}^1=\text{H}$) 中、 R^2 が $-\text{CONH}_2$ または NH_2 である式 I で表されるフェノール、特に2-アミノ-3-フルオ

ルフェノール及び2-ヒドロキシ-6-フルオルベンズアミドである。

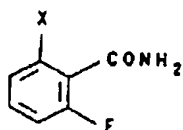
【0009】式I中、 R^1 が CH_2 -フェニルであり、そして R^2 が-CN、-CONH₂、NH₂またはNHCOOR³である式Iで表される化合物、特に2-ベンジルオキシ-6-フルオルベンズアミド、2-ベンジルオキシ-6-フルオルアニリン、2-ベンジルオキシ-6-フルオル-N-ベンジルオキシカルボニルアニリン及び2-ベンジルオキシ-6-フルオルベンズニトリルも価値のある中間物質である。

【0010】式I中、 R^1 が(C₁-C₈)-アルキルであり、そして R^2 が-CNまたは-CONH₂である式Iで表される化合物、特に2-エトキシ-6-フルオルベンズニトリル及び2-エトキシ-6-フルオルベンズアミドは関心が持たれる化合物である。

【0011】本発明は付加的に、本発明による化合物を製造する方法に関する。式I中、 R^1 が水素、(C₁-C₈)-アルキルまたは CH_2 -フェニル(ここでアルキル残基またはフェニル基は、1~3個の(C₁-C₄)-アルコキシ、フッ素、塩素または臭素原子、ニトロ基、シアノ基、トリフルオルメチル基または(C₁-C₄)-アルコキシカルボニル基で置換されていてもよい)であり、そして R^2 が-NH₂または-NHCOOR³である式Iで表される化合物は、式(II)

【0012】

【化5】



(II)

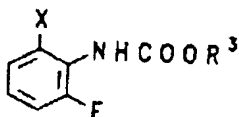
【0013】[式中、XはOR¹である]で表される化合物を、ホフマン分解の理論の下に、水性アルカリ性媒体中で、アルコールの存在下かつ-15℃~80℃の温度において、塩素、臭素、次亜塩素酸ナトリウムまたは次亜臭素酸ナトリウムと反応させることによって製造できる。

【0014】多くの場合、アルコール成分として、式HO R³ [式中、R³は(C₁-C₈)-アルキルまたは CH_2 -フェニル(アルキル残基またはフェニル残基は、1~3個の(C₁-C₄)-アルコキシ基、フッ素、塩素または臭素原子、ニトロ基、シアノ基、トリフルオルメチル基または(C₁-C₄)-アルコキシカルボニル基によって置換されていてもよい)である]で表される化合物を使用することが重要であると証明されている。

【0015】この反応で生成される、式(I)

【0016】

【化6】



(I')

【0017】で表される化合物を単離してもよいが、中

間物質の単離は一切行わずに、上記化合物のカルバメート基及び/またはXがOR¹であるので基OR¹(R¹が水素でない場合)を水素化分解または加水分解することによって開裂することもできる。また、上記の開裂反応が既に該転位反応と同時に高率で起きるように反応条件を選択することも可能である。

【0018】式IIで表される化合物は、文献(J. March, Advanced Organic Chemistry [1985], 788頁参照)において一般的に知られる方法によって、対応するニトリルをベンズアミドに転化することによって製造される。

【0019】この公知方法に関連し、本発明に対応して適切である所の、2,6-ジフルオルベンズニトリル1mol当たり、約1~約20mol、好ましくは約0.1~10mol、特に好ましくは約1.05~5molのアルコールの存在下で、2,6-ジフルオルベンズニトリルを、水性アルカリ性媒体中で過酸化水素と反応させる(特開昭60-132942号公報)のが好ましい。ここで、あらゆる構造のアルカン-(C₁-C₈)-オール類(これは、アルコキシ(C₁-C₄)基、フッ素、塩素または臭素原子、ニトロ基、シアノ基、トリフルオルメチル基またはアルコキシ(C₁-C₄)-カルボニル基によって付加的に置換されていてもよい)あるいはフェニルメタノール類(フェニル残基は、アルキル(C₁-C₄)基、アルコキシ(C₁-C₄)基、フッ素、塩素または臭素原子、ニトロ基、シアノ基、トリフルオルメチル基またはアルコキシ(C₁-C₄)-カルボニル基によって置換されていてもよい)をR¹OHアルコールとして使用でき、第一アルコールが好ましく、メタノール、エタノール及びベンジルアルコールを用いるのが特に好ましい。

【0020】2,6-ジフルオルベンズアミドを単離してもよいが、XがOR¹である式IIで表される化合物をワン-ポット(one-pot)法で直接得ることも可能である。これは、特に反応温度を上げることによって達成できる。

【0021】この作業は、約0℃と約90℃の間、好ましくは約20℃と約70℃の間の温度で行う。中間物質として単離された2,6-ジフルオルベンズアミドを、XがOR¹である式IIで表される化合物を製造するために使用する場合は、本発明によるこの作業は上記記載の過剰量のアルコール中で行うことが好ましく、そして反応は、同様に上記記載の温度範囲において、約1mol~約1.8mol、特に好ましくは約1.1mol~約1.5molのアルカリ作用を有するアルカリ金属-またはアルカリ土類金属化合物を用いて行われる。アルカリ作用を有するこの化合物の例は、水酸化物、炭酸塩、炭酸水素塩、燐酸塩、燐酸水素塩、燐酸二水素塩、酸化物またはこれと類似の化合物、またはこれらの混合物であり、ナトリウムまたはカリウムの水酸化物または炭酸塩が好ましい。反応時間は約1~約16時間であり、その際、単離することが望ましい場合は、一般的に反応混合物を水で希釈し次いで濾別することによって、反応生成物を単離する(抽出、晶出、クロマトグラフィー)。

【0022】また別の方法では、双極性非プロトン性溶媒中で、アルカリ作用を有する上記の量と種類の化合物及びアルコールと、2,6-ジフルオルベンゾニトリルを反応させるか 下記に説明される、2,6-ジフルオルベンズアミドを反応させてもよい。アセトン、テトラヒドロフラン (THF)、アセトニトリル、1,2-ジメトキシエタン (DMAc)、N,N-ジメチルホルムアミド (DMF)、N-メチルピロリドン (NMP)、ジメチルスルホキシド (DMSO)、ジメチルスルホン、ジフェニルスルホキシド、ジフェニルスルホン、テトラメチルユリア、テトラ-n-ブチルユリアまたは1,3-ジメチルイミダゾリジン-2-オン (DMI)、またはこれらの混合物を双極性非プロトン性溶媒として使用することができる。これらの溶媒は、2,6-ジフルオルベンズアミドまたは2,6-ジフルオルベンゾニトリルを基準として、約50~500 容量% の量、好ましくは約80~約250 容量% の量で使用される。これらの溶媒を使用することによって、反応中に生成したアルカリ金属-またはアルカリ土類金属フッ化物を濾過して取り除くことができるようになる。得られた生成物は水を添加することによって母液から晶出され、溶媒は蒸留することによって回収される。この方法において、この作業は、約30℃と約150℃の間、好ましくは約40℃と約100℃の間の反応温度で行われる。この方法を水性媒体中で行う方法と比較すると、この方法は収率が高いという点で優れている。

【0023】2- (第一アルコキシ) -6-フルオルベンズアミドを製造することが好ましく、2-メトキシ-6-フルオルベンズアミド、2-エトキシ-6-フルオルベンズアミド及び2-ベンジルオキシ-6-フルオルベンズアミドを製造することが特に好ましい。

【0024】2-ベンジルオキシ-6-フルオルベンズアミドを製造した場合は、そのベンジルオキシ基を水素化分解して脱離させることによって2-ヒドロキシ-6-フルオルベンズアミドを得ることができる。

【0025】 R^2 が CN である式 I ($R^1 \neq$ 水素) で表される化合物を同じような方法で得ることができる。そのためには、2,6-ジフルオルベンゾニトリルを、水性アルカリまたは双極性非プロトン性媒体中で、アルカリの存在下で R^3 OH アルコールと反応させる。

【0026】これに関連し、あらゆる構造のアルカン- (C_1 - C_8)-オール (これは付加的にアルコキシ (C_1 - C_4) 基、フッ素、塩素または臭素原子、ニトロ基、シアノ基、トリフルオルメチル基またはアルコキシ- (C_1 - C_4)-カルボニル基によって置換されていてもよい)、またはフェニルメタノール (フェニル残基は、アルキル (C_1 - C_4) 基、アルコキシ (C_1 - C_4) 基、フッ素、塩素または臭素原子、ニトロ基、シアノ基、トリフルオルメチル基またはアルコキシ- (C_1 - C_4)-カルボニル基によって置換されていてもよい) を R^1 OH- アルコールとして使用できる。第一アルコールが好ましく、メタノール、エタノール及びベンジルアルコールが特に好ましい。

ル及びベンジルアルコールが特に好ましい。

【0027】 R^2 が NH_2 である式 I ($R^1 \neq$ 水素) で表される化合物をワン-ポット方法で得ることも可能であり、これは、2,6-ジフルオルベンゾニトリルまたは2,6-ジフルオルベンズアミドのどちらかを水性アルカリ媒体中でアルコールと反応させて、 X が OR^1 である式 II ($R^1 \neq$ 水素) で表される化合物を生成させ、次いでこれを中間単離した後、もしくは好ましくは中間単離を一切行わずにワン-ポット方法で、ホフマン分解の理論の下に、アルコールの存在下、 $-15^\circ C \sim 80^\circ C$ の温度において塩素、臭素、次亜塩素酸ナトリウムまたは次亜臭素酸ナトリウムと反応させ、引き続いて場合によっては、形成したカルバメートを加水分解または水素化分解して開裂することによって行われる。

【0028】これに関連し、(C_1 - C_8)-アルカノールまたはフェニルメタノール (ここで、アルキル残基またはフェニル残基は、1~3 個の (C_1 - C_4)-アルコキシ基、フッ素、塩素または臭素原子、ニトロ基、シアノ基、トリフルオルメチル基または (C_1 - C_4)-アルコキシカルボニル基によって置換されていてもよい)、特に第一アルコールをアルコールとして使用することもできる。

【0029】多くの場合、メタノール、エタノールまたはベンジルアルコールを使用することが有利であることが実証されている。これらのアルコールは、上記記載のアルカリ作用を有する水溶液、好ましくは水酸化ナトリウムまたは水酸化カリウム溶液と混合されて使用される。アルカリ作用を有するこの化合物は、水中に溶解または懸濁されて、分解されるアミドを基準として、約1molと約30molの間、好ましくは約3molと約15molの間、特に好ましくは約5molと10molの間の量で使用される。この水溶液の濃度は使用されるアミドに依存するが、典型的には、この濃度は約1mol/lと約20mol/lの間、好ましくは3mol/lと約10mol/lの間である。実施においては、アルカリ作用を有するこの水性懸濁液の量は、反応混合物を攪拌することができなくならないように選択される。

【0030】この手順は、アルカリ作用を有する溶液にハロゲン元素を配量供給すると完全に同等である次亜ハロゲン酸塩溶液 (漂白液) を用いて行われる。次亜ハロゲン酸塩溶液は、アルカリ作用を有する使用水溶液にハロゲンが接触したその場で生じるので、ハロゲンの使用量を示すことによってその反応条件が十分に示される。それで、塩素または臭素を、それぞれの場合に、分解されるアミド1molを基準として、約1molと約5molの間、好ましくは約1.01~約2mol、特に好ましくは約1.02molと約1.2molの間の量で使用する。工業的に利用し易いので、好ましくは塩素を使用する。ハロゲンは滴下 (臭素) するか、またはガス状で導入する (塩素) ことができる。これについて、工業的規模の配量供給に要する時間は、反応温度に依存し、約0.5hと約8hの間、好ま

しくは約1h～約4hである。この反応が発熱反応であるため、工業的規模においての配量供給時間は、利用できる冷却装置の能力に合せなければならない。

【0031】ホフマン分解の理論に基づくこの反応は、約-15℃と約100℃の間、好ましくは約0℃と約60℃、特に好ましくは約10℃と約40℃の間の温度で行われる。ハロゲン元素を使用するのと比べると概して操作するのが楽な漂白液、即ち次亜ハロゲン酸塩水溶液を配量供給する場合は、その使用される溶液は、溶液1kg当たり、約30～約250g、好ましくは約100と約160gの間の量の活性塩素、または溶液1kg当たり、約60～約550g、好ましくは約200と約350gの間の量の活性臭素を含む。これらの溶液は、対応する量の塩素または臭素を、アルカリ作用を有する水性溶液に配量供給することによって得ることができる。

【0032】本発明による様々な態様において、ホフマン分解の理論に基づく反応の主要な反応生成物は、中間物質として生じるイソシアネートが反応条件の下で求核性であるアルコールによって攻撃されるであろうから、所望のアニリンのアルキルカルバメートであるに違いない。

【0033】該アニリンは、文献(T.W. Greene, P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Chemistry (1991), 317-348参照)により原則的に公知の方法によってそのカルバメートから得られる。一般的に、いったんあらゆる過剰の塩素または臭素を除去すれば、アミノ基の遊離化は本発明の反応混合物を加熱することによって達成される。任意に置換されたベンジルカルバメートは、アルカリ性条件下に10hよりも短い時間で80～100℃において加水分解され得るが、単純なアルキルカルバメートは同じ温度において96hまでの反応時間を必要とする。それ故、得られるベンジルカルバメートが何の困難もなく、それ故費用がかからずに水素添加することによって分解できるため(T.W. Greene等, 上記引用文献335～341頁参照)、任意に置換されたベンジルアルコールを使用するのが特に好ましい。この水素添加開裂は、好ましくは遷移金属触媒、特に白金、ニッケルまたはパラジウム触媒の存在下で行われる。一般的に、反応生成物は相分離することによって簡単に分離でき、使用したアルコールとの混合物として得られる。この相分離は、例えばトルエンまたはキシレンのような付加的な溶媒を添加することによって改善またはもたらされる。

【0034】生じた遊離アミン溶液は、これらがベンジル基を有する化合物を含む場合は、文献(T.W. Greene等 上記引用文献47～68頁、156～160頁、335～341頁参照)により一般的に知られる方法によって水素添加できる。遷移金属触媒、好ましくはパラジウム触媒、特に好ましくは活性炭上に支持されたパラジウムの存在下で水素ガスを用いて水素添加を行うのが好ましい。別の方法では、新規中間物質を合成するためにいわゆるトラ

ンスファー-ハイドロジェネーション(Transfer-hydrogenation)方法を使用する(T.W. Greene等、上記引用文献156～160頁参照)。パラジウムの他には、遷移金属としてニッケルまたは白金を使用するのが特に好ましい。水素添加は、約1.1barと約100barの間の水素圧かつ約10℃と約80℃の温度において、溶媒としての低級脂肪族アルコールまたは単純な芳香族または脂肪族炭化水素、例えばヘキサン、メチルシクロヘキサン、トルエン、キシレン、メタノール、ブタノール、イソプロパノールまたはエタノール、またはこれらの混合物中で円滑に進行する。この貴金属触媒は、約0.05と約3容量%の間、好ましくは約0.3～約1容量%(純粋な遷移金属として計算した)の量で使用される。水素添加母液中での最終生成物(特に2-アミノ-3-フルオルフェノール)の濃度は、典型的には約10と約500g/l、好ましくは約100と約300g/lの間である。置換されていないベンジル化合物をこれらの環境下に使用した場合は、遊離のヒドロキシ基及びトルエンが水素添加する際に生じる。それ故、水素添加する際の溶媒にはトルエンが好ましい。最終生成物、つまり2-アミノ-3-フルオルフェノールは、適当ならば、熱いうちに触媒が濾別された溶液を濃縮し、次いで濾別することによって単離できる。これに関連し、この最終生成物が、特に加熱の際に、大気酸素に対して非常に不安定であるので、この手順は、酸化防止添加物、例えばヒドラジンまたはヒドラジニウム塩、あるいは2,6-ジ-*t*-ブチル-4-メチルフェノールの存在下で行うのが得策である。本発明に従い好ましくは製造される他のフェノールエーテル基、例えばメチルエーテルまたはエチルエーテルは、存在し得る全てのベンジル基を水素添加する前または後に、文献(T.W. Greene, 上記引用文献14.68, 145～161頁参照)により公知の方法によって開裂できる。

【0035】本発明の方法では、アルコールの存在下で進行するそれらの各反応段階においてベンジルアルコールを使用することが特に好ましい。上記記載の方法によって、2-アルコキシ-6-フルオルベンズアミド中のフェニルエーテル基を開裂することによって、6-フルオルサリチルアミドが高い収量で製造できる。この化合物は、同様に上記方法において、そして随意にアルコールの存在下において、ホフマン分解の理論の下に、アルカリ溶液中でハロゲンと反応され得る。これらの環境の下では、この反応は上記記載の通り、カルバメートの形成を包含するが、2-アミノ-3-フルオルフェノールが生成されるまで進行する。他の方法では、6-フルオルベンゾオキサゾロンが中間物質として得られ、そして該生成物を得るためには酸溶液中で加水分解しなければならず、収量が低いという結果となる。

【0036】式Iで表される化合物、特に式I中、R¹が水素、メチル、エチルまたはCH₂-フェニルであり、R²が-CN、-CONH₂、-NHCOOR³またはNH₂であり、そしてR³が

を濾過して、そして濾過ケーキを水を150gずつ用いて3回洗浄する。水分含有生成物405gが得られ、これは乾燥すると黄色-ベージュ色の粉末状2-ベンジルオキシ-6-フルオルベンズアミド170.7g(0.696mol, 70%)に相当する。

2-ベンジルオキシ-6-フルオルベンズアミド:

M.p. 142.6°C (DSC)

¹H-NMR [DMSO-d₆/TMS, ppm]: δ = 5.15 (1) (s, 2H, Ar-CH₂)

6.81 (G) (ddd, 1H, J_{EG} = 8.2 Hz, J_{FG} = 0.5 Hz, J_{GK} = 8.9 Hz, Ar-H⁵)

6.95 (F) (d(dd), 1H, J_{EF} = 8.5 Hz, J_{FG} = 0.5 Hz, J_{FK} = 0.5 Hz, Ar-H³)

7.31 (H) (tm, 2H, Ar(ベンジル)-H^{3,5})

7.33 (E) (ddd, 1H, J_{EF} = 8.5 Hz, J_{EG} = 8.2 Hz, J_{EK} = -6.9 Hz, Ar-H⁴)

7.38 (D) (tm, 1H, Ar(ベンジル)-H⁴)

7.45 (C) (dm, 2H, Ar(ベンジル)-H^{2,6})

7.49 (B) (s(br), 1H, Ar-NH₂ cis/trans)

7.80 (A) (s(br), 1H, Ar-NH₂ cis/trans)

¹⁹F-NMR [DMSO-d₆/CFC1₃, ppm]:

δ = -116.40 (K) (ddd, 1F, J_{EK} = -6.9 Hz, J_{FK} = 0.5 Hz, J_{GK} = 8.9 Hz, Ar-F⁶)

MS: m/z (%) = 63(5), 65(17), 91(100), 92(8), 98(3), 110(6), 123(4), 138(3), 139(5), 155(1), 199(1), 200(1), 228(20), 229(3), 245(8.1, M⁺), 246(1)

実施例 3

2-ベンジルオキシ-6-フルオルアニリン

メタノール120g、水70g、水酸化ナトリウム30g(0.75mol)及び2-ベンジルオキシ-6-フルオルベンズアミド24.5g(0.1mol)を先ず導入し、そして40℃に加熱する。塩素を導入し(4h/h)、ここで少し時間がたつとこの無色の懸濁液が僅かに褐色を示す、そしてこの反応が発熱反応であって、これによって温度が維持されるので、加熱するのを止める。GCによって指示できるところから明らかに、25分後にこの反応は完了する。最初の懸濁液の代わりに透明な溶液が得られる。弱い減圧下でメタノールを留去し(50℃)、生じた2-ベンジルオキシ-6-フルオル-N-カルボメトキシアニリンの懸濁液を48h、100℃に加熱する。冷却後、トルエン50gを添加し、相を分離し、そしてMgSO₄ 2g及び活性炭1gをその有機相に添加し、これを数時間攪拌する。濾過した後、そして回転式蒸発機で溶媒を取り除くと、2-ベンジルオキシ-6-フルオルアニリン19.8g(91mmol, 91%)が褐色の透明油として得られ、これは順次の反応に優れて有効な純度(GC: >95%)を示す。

2-ベンジルオキシ-6-フルオルアニリン:

¹H-NMR [DMSO-d₆/TMS, ppm]:

δ = 4.57 (H) (s(br), 2H, Ar-NH₂)

5.13 (G) (s, 2H, Ar(ベンジル)-CH₂)

6.51 (F) (ddd, 1H, J_{EF} = 8.35 Hz, J_{DF} = 8.15 Hz, J_{IF} = 6.35 Hz, Ar-H⁴)

6.68 (E) (ddd, 1H, J_{EF} = 8.35 Hz, J_{DE} = 1.30 Hz, J_{EI} = 10.6 Hz, Ar-H⁵)

6.77 (D) (ddd, 1H, J_{ED} = 1.30 Hz, J_{DF} = 8.15 Hz, J_{DI} = 1.20 Hz, Ar-H³)

7.21 (C) (tm, 1H, Ar(ベンジル)-H⁴)

7.39 (C) (tm, 2H, Ar(ベンジル)-H^{3,5})

7.48 (B) (dm, 2H, Ar(ベンジル)-H^{2,6})

¹⁹F-NMR [DMSO-d₆/CFC1₃, ppm]:

δ = -133.77 (I) (ddd, 1F, J_{EI} = 10.6 Hz, J_{FI} = 6.35 Hz, J_{DI} = 1.20 Hz, Ar-F⁶)

MS: m/z (%) = 51(9), 63(4), 65(16), 91(100), 92

(8), 98(16), 126(10), 138(0.5), 217(17.6, M⁺), 218(2.6)

上記の手順を、中間物質の48時間にわたる長い加水分解することを省いて繰り返し、公知の方法でその生成物を単離及び精製すれば(濾過及び再結晶)、2-ベンジルオキシ-6-フルオル-N-カルボメトキシアニリンを単離することができる。

MS: m/z (%) = 51(3.2), 59(1.7), 63(3.0), 65(14.0), 70(3.2), 83(1.6), 89(2.5), 91(100), 92(9.7), 112(1.2), 152(1.6), 153(1.3), 216(1.6), 243(8.0), 244(1.3), 275(15.0, M⁺), 276(2.6)

この合成で2-ベンジルオキシ-6-フルオルフェニルイソシアネートが中間物質として生じ、所望ならばこれを単離することができる。

MS: m/z (%) = 51(4.2), 63(3.1), 65(15.1), 76(5.3), 89(3.2), 91(100), 92(8.2), 96(2.6), 108(1.1), 152(8.9), 124(3.7), 152(1.6), 243(15.9, M⁺)

実施例 4

2-メトキシ-6-フルオルベンズアミド

2,6-ジフルオルベンズニトリル69.6g(0.5mol)及び6規定の水酸化ナトリウム溶液237g(2mol)を先ずメタノール270ml中に導入する。30%の過酸化水素溶液221g(1.95mol)を30分間にわたってこの混合物に滴下すると、温度は添加始めの20℃から50℃に上昇し、そしてこの温度が維持される。5時間後、この混合物を冷却し、そして沈殿した白色の固形物を吸引濾過して取り出す(19.2g, m.p. 187.8℃)。この生成物を水性メタノールから再結晶化すると、純粋で無色の2-エトキシ-6-フルオルベンズアミド16.5g(90mmol, 18%)が生じる。62gのエタノールを留去することによって母液から2,6-ジフルオルベンズアミド18.6g(0.118mol, 24%)を付加的に単離することができ、そして母液をジクロルメタンで抽出しそしてこの溶剤を取り除くことによって、更にこの化合物17.5gを不純物を含む形で(約60%の純度)得ることができる。

2-エトキシ-6-フルオルベンズアミド:

M.p. 195.5°C (DSC)